

肾脏移植受者 BK 多瘤病毒感染临床诊疗指南

【摘要】 BK 多瘤病毒 (BK polyomavirus, BKPyV) 感染引起的 BK 多瘤病毒肾病 (BKPyV nephropathy, BKPyVN) 是导致移植肾失功的重要因素之一。由于缺乏有效的抗 BKPyV 药物, 降低免疫抑制强度重建机体抗病毒免疫是目前主要治疗手段, 但排斥反应的发生风险随之增加。为了提高 BKPyV 感染相关疾病的临床诊治水平, 中华医学会器官移植学分会组织了国内移植、病理、病毒、免疫、检验等相关领域专家, 采用 2009 版牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准, 针对 BKPyV 感染领域相关的病毒生物学、流行病学、临床表现、诊断、预防、治疗、随访、预后等方面的 21 个临床问题, 给出了较为详细的循证推荐, 旨在通过循证指导临床实践, 改善我国肾脏移植受者 BKPyV 感染相关疾病的临床预后。

【关键词】 肾脏移植; BK 多瘤病毒; 感染; 肾病; 指南

基金项目: 国家自然科学基金 (82270786, 82200844); 广州市高新重大特色临床技术项目 (2023P-TS46)

人类多瘤病毒目前包括多瘤病毒科多瘤病毒属的 14 个成员。其中, BK 多瘤病毒 (BKPyV) 是一种人群普遍易感的病毒, 感染率可达 70%~80%。在正常人群中, BKPyV 仅表现为潜伏感染而不致病。但在肾脏移植受者中, 由 BKPyV 感染引起的 BK 多瘤病毒肾病 (BKPyV nephropathy, BKPyVN) 已经成为导致移植肾功能受损和失功的主要原因之一。近年来, 随着强效新型免疫抑制剂的应用, 以及对 BKPyV 检测的重视, 肾脏移植受者中 BKPyV 感染检出率不断升高。但由于早期感染临床表现隐匿, 且容易与其他移植肾并发症, 尤其是排斥反应相混淆, 实现对 BKPyVN 的早期诊断和临床干预至关重要。建议在肾脏移植受者中常规定期筛查 BKPyV 的复制情况, 常用的检测手段包括尿液脱落细胞、尿液和或血浆病毒 DNA 载量检测, 必要时行移植肾穿刺活检。由于仍然缺乏真正有效的抗 BKPyV 药物, 对于可能患有或已证实患有 BKPyVN 的受者, 只能通过降低免疫抑制强度以助于机体重建抗病毒免疫力, 但治疗过程中排斥反应的发生风险随之增加, 并且不容易被诊断。目前, 关于肾脏移植受者 BKPyV 感染的检测、诊断与治疗等在国内外引起了高度重视。为了更好地指导器官移植医生规范地对肾脏移植受者 BKPyV 感染相关疾病进行诊断和治疗, 中华医学会器官移植学分会组织了国内移植、病理、病毒、免疫、检验等相关领域专家, 以国内外最新临床证据为基础, 结合国内肾脏移植受者 BKPyV 感染相关疾病发生发展特点, 并重点参考 2024 年国际移植学会 (The Transplantation Society, TTS) BKPyV 共识组 (BK Polyomavirus Consensus Group) 在 Transplantation 发表的《肾脏移植受者 BKPyV 感染诊疗国际共识第二版》^[1], 2019 年美

国移植学会（American Society of Transplantation, AST）组织编写的《实体器官移植受者BK多瘤病毒感染》^[2]、2014年欧洲临床微生物与感染性疾病学会（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID）组织编写的《实体器官移植受者人类多瘤病毒感染、复制及相关疾病的欧洲观点》^[3]及2009年全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）组织编写的《KDIGO临床实践指南：肾脏移植受者的诊治》^[4]等文件联合制订了本指南。

一、指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台（Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE）上以中英双语注册（注册号：PREPARE-2023CN899）。

指南工作组：本指南成立了多学科指南制定工作组，主要涵盖了器官移植学、病理学、病毒学、免疫学、检验学、影像学等多学科专家。证据的检索和评价由中山大学附属第一医院牵头完成。所有工作组成员均已填写利益声明表，不存在与本指南直接的利益冲突。

指南使用者与应用目标人群：本指南适用于各级医疗机构肾脏移植受者BKPyV感染的临床诊疗工作。指南的使用者为各级医疗机构相关学科的医务工作者。指南推荐意见的应用目标人群为有意向且适宜接受诊疗的肾脏移植BKPyV感染的受者。

指南范围及临床问题的确定：通过系统检索肾脏移植受者BKPyV感染领域已发表的指南、共识、规范、系统评价和荟萃分析，随机对照实验（randomized controlled trial, RCT）、非RCT队列研究和病例对照研究等类型文献以及部分专家访谈，工作组初拟了涉及病毒生物学、流行病学特点、临床表现、诊断、预防、治疗、随访、预后等方面关键问题，涵盖具体临床问题21个。

证据检索与筛选：指南制定工作组成立了证据检索与评价小组，针对最终纳入的关键问题，按照人群、干预、对照和结局（population, intervention, comparison, outcome, PICO）原则进行文献检索，数据库包括MEDLINE（PubMed）、Web of Science、万方知识数据服务平台和中国知网数据库。检索词包括：肾脏移植、BKPyV、感染、肾病、危险因素、实验室检测、病理、诊断、无创诊断、肾脏移植长期存活等。工作组也对肾脏移植受者BKPyV感染相关综述、指南的参考文献进行滚雪球式检索。证据检索截止日期为2023年7月30日。

推荐意见的形成：本指南采用2009版牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准对推荐意见的支持证据体进行评级（表1）。综合考虑证据以及我国肾脏移植现状，实验室检测成本和利弊等因素后，指南工作组提出了符合我国肾脏移植受者BKPyV感染临床诊疗的推荐意

见 46 条。工作组完成初稿的撰写，经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论，根据其反馈意见对初稿进行修改，最终形成指南终稿。

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	RCTs 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究（包括低质量的 RCT，如失访率 > 20%）
	2c	基于受者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见（即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测）

二、病毒生物学特性及流行病学

BKPyV 是多瘤病毒科、多瘤病毒属的一员^[5]，属于无包膜环状双链 DNA 病毒，直径为 40~50nm。BKPyV 的 DNA 基因组包括 3 个功能区：①早期病毒基因区（early viral gene region, EVGR）：编码调节性大 T 抗原和小 T 抗原（large tumor antigen, LTag；small tumor antigen, sTag）；②晚期病毒基因区（late viral gene region, LVGR）：编码病毒衣壳蛋白（virus capsid protein, VP）VP1、VP2、VP3、无名蛋白（agnoprotein）和生成 BKPyV-miR-B1-5p 和-3p 的 pre-microRNA；③非编码控制区（non-coding control region, NCCR）：包含基因组复制起源 ori 和调控的序列。BKPyV 不编码任何 DNA 聚合酶，病毒复制依赖于宿主 DNA 复制原料^[6,7]。在病毒复制周期中，LTag 产生一种类似解旋酶的多聚体蛋白促进晚期区域转录，在宿主细胞中，LTag 附着在 Rb、p53 等肿瘤抑制基因上，刺激细胞进入 S 期，参与病毒复制。根据 LVGR 编码的 VP1 的特定区域，BKPyV 被分为四种基因型，基因型 I 在全球范围内最为流行和广泛（约 80%），其次是主要分布在欧洲和东亚的基因型 IV（约 15%），而基因型 II 和 III 在所有地理区域都很罕见（<5%）^[8,9]。结合部分 LTag 基因进行联合评估又可以鉴定出基因型 I 和 IV 的 10 个亚型（即 Ia、Ib-1、Ib-2、Ic；IVa-1、IVa-2、IVb-1、IVb-2、

IVc-1 和 IVc-2) [10]。

BKPyV 的原发感染多发生在幼儿期，传播机制尚不明确，可能经口腔、呼吸道或胃肠道粘膜传播^[11,12]。健康成人中的感染率高达 82%^[13]。潜伏在泌尿系上皮中的 BKPyV 在机体免疫功能正常时，不会引起明显的感染症状或体征。当机体免疫力低下时，如实体器官移植尤其是肾脏移植或造血干细胞移植后，妊娠期间，人免疫缺陷病毒感染期间等，BKPyV 可重新激活，首先在尿路上皮高水平复制，并从尿液中排泄，导致 BKPyV 尿症，严重时病毒入血可导致 BKPyV 血症。随着病程进展，BKPyV 逆行感染肾小管上皮细胞引起细胞裂解、坏死，同时伴有不同程度的炎症细胞浸润导致 BKPyVN，严重者可导致移植物失功。BKPyVN 最常见于肾脏移植受者，其他非肾实体器官移植受者罕见 BKPyV 血症和 BKPyVN。

三、危险因素

在规律监测下，肾脏移植术后发生 BKPyV 尿症、BKPyV DNA 血症和 BKPyVN 的比例分别为 20%~57%、7%~29%和 1%~10%。不同的移植中心在上述情况的发生率上存在很大的差异，这可能与不同移植中心的免疫抑制方案、监测策略等有关。据统计，肾脏移植术后发生 BKPyV DNA 血症的中位时间大多是 3 个月，而确诊 BKPyVN 的中位时间大多是 6 个月^[14]。BKPyVN 是移植肾失功的重要原因之一，据报道约 50%的肾脏移植受者在发生 BKPyVN 后最终会进展至移植肾功能衰竭^[15,16]。因此早发现、早诊断、早治疗是预防移植肾失功的重要手段。

导致 BKPyVN 发生的危险因素有很多，包括人口学特征、供受者术前情况、遗传、病毒生物学特征、肾脏移植相关因素、免疫抑制剂等^[2,17,18]。根据证据强弱，我们对这些因素进行分级（详见表 2）。其中，免疫抑制剂是最主要且证据最明确的因素。

导致 BKPyV 复制的危险因素		证据等级
人口学特征及供受者术前情况	受者为高龄成人，如大于 55~60 岁	2a
	受者为男性	2a
	遗体捐献	2a
	ABO 血型不相容	3b
	供受者 HLA 错配数 ≥ 4	3b
	供者 BKPyV 血清阳性且受者 BKPyV 血清阴性，或供受者特异性抗体水平不匹配	2b
病毒因素	NCCR 重排	3b
肾脏移植相关因素	输尿管支架植入、输尿管狭窄	2a
	缺血/再灌注损伤 ¹	2b
	BKPyVN 导致移植物丢失后再次肾脏移植	4
免疫抑制因素	急性排斥反应抗排斥治疗后及增加免疫抑制剂	2a
	类固醇激素暴露（高维持剂量或冲击剂量）	2b
	淋巴细胞清除多克隆抗体	3b
	维持期高免疫抑制强度 ²	2b
	他克莫司联合霉酚酸维持治疗（相对环孢素联合霉酚酸或 mTOR 抑制剂）	1a

四、临床诊断和预防

临床问题 1：BKPyV 活动性感染可以引起哪些临床表现？

推荐意见 1：肾脏移植受者出现肾功能下降时，建议考虑 BKPyV 活动性感染的可能（推荐强度 C，证据等级 4）。

BKPyV 活动性感染的临床表现不典型，在免疫功能正常的人群，可出现如上呼吸道症状、发热等“流感样”原发性感染表现。10%~68%的肾脏移植受者在 BKPyV 早期活化、复制时缺乏特征性的临床症状和体征^[19]。当发生 BKPyVN 时，其症状主要与移植肾功能不全密切相关：早期血清肌酐可维持基线水平，进展期血清肌酐水平显著升高。活动性 BKPyV 感染有时可导致出血性膀胱炎、输尿管狭窄、尿路梗阻、淋巴管瘤、脑炎、肺炎、视网膜炎、结肠炎、毛细血管渗漏综合征、噬血细胞综合征以及尿路上皮癌等^[20,21]。

临床问题 2：检测尿液和血浆中 BKPyV DNA 有何临床意义？

推荐意见 2：推荐对所有肾脏移植受者定期监测 BKPyV 复制程度，以识别出需要治疗的高危受者（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见 3: 推荐应用定量 PCR 的方法检测尿液和血浆中 BKPyV DNA 载量来评估 BKPyV 复制的程度（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见说明:

应用定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 的方法检测尿液和血浆中 BKPyV DNA 载量具有广泛的实用性，是临床早期监测感染状态的重要方法。当检测出尿 BKPyV DNA 阳性时，并不能明确移植肾内病毒复制水平高低。事实上，即使在健康献血者中也发现了尿 BKPyV DNA 阳性。并且在一项国际多中心研究中，5% (19/378) 术前存在低水平 BKPyV DNA 尿症 (<105copies/ml) 的肾脏移植受者在术后均未出现高水平的 BKPyV DNA 尿症 [decoy 细胞、尿液 BKPyV DNA 载量 ≥ 107 copies/ml、聚集型多瘤病毒颗粒 (“haufen” 小体)、高水平 VP1 mRNA] 或 BKPyV DNA 血症^[22]。相比血浆而言，尿液中的 BKPyV DNA 载量存在更高的变异性且可能超过检测范围，这可能与尿液成分的生理变化有关。同时有研究显示尿液 BKPyV DNA 载量与 BKPyVN 风险增加并无相关性^[23,24]；定量检测血浆 BKPyV DNA 载量对确诊 BKPyVN 的阳性预测值高于高水平尿 BKPyV DNA 载量及尿细胞学检测，可达 30%~50%^[25]，并有 2~6 周窗口期。当存在高血浆 BKPyV DNA 载量、NCCR 重排或存在肾功能障碍时，其阳性预测值可增加至 90%以上^[26]。研究显示，BKPyVN 的发生风险与血浆中 BKPyV DNA 载量呈正相关^[23,27]。在缺乏临床疾病证据的情况下，如果 BKPyV DNA 载量 >104copies/ml，预测进展为 BKPyVN 风险的阳性预测值升高^[23,27]。在免疫抑制减少后，血浆 BKPyV DNA 载量处于 103~104copies/ml 的肾脏移植受者比载量持续 >104copies/ml 或活检证实为 BKPyVN 的受者更容易清除病毒 DNA 血症^[28-31]。由于移植肾内 BKPyV 感染分布具有局灶性，且移植肾穿刺活检取材受限等原因，临床研究中的治疗目标不仅包括 SV40 LTag 免疫组织化学染色转阴，而且应该包括血 BKPyV DNA 的持久清除。综上，多项国际指南均提出优先使用定量 PCR 法监测肾脏移植受者血浆 BKPyV DNA 载量更具有筛查和评价预后的临床意义。

临床问题 3: 筛查尿液 BKPyV DNA 载量有何临床意义？

推荐意见 4: 可考虑对难以接受常规监测血浆 BKPyV DNA 载量的肾脏移植受者进行尿液 BKPyV DNA 的监测（与血浆监测时间点相同，见下文），如果阳性则检测血浆病毒载量（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见 5: 建议尿液 BKPyV DNA 阴性时排除 BKPyVN 的诊断（推荐强度 B，证据等级 2a）。

推荐意见 6: 在大规模筛查时，建议使用尿液进行 BKPyV DNA 监测（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

尿液取样作为无创操作更便捷，高水平病毒 DNA 尿症通常比病毒 DNA 血症提前 4~12 周发生^[32]，并且病毒 DNA 尿症对于预测 BKPyVN 具有接近 100%的阴性预测值^[23]，因此可以帮助临床医生及时有效排除 BKPyVN。但是检测尿液 BKPyV DNA 载量仍有以下不足：①预测 BKPyVN 的阳性预测值低；②尿液 BKPyV DNA 有一定的生理波动，需要大于 100 倍结果差异才有显著意义；③相对于血浆，减少免疫抑制剂治疗后尿液 BKPyV DNA 载量的下降有延迟性（甚至不能被清除），这可能导致过度减少免疫抑制剂而增加排斥的危险；④高水平病毒尿症持续大于 2 月其预测 PyVAN 的阳性值增加，但是同样会增加延迟诊断及不可逆 PyVAN 的风险；⑤目前尚缺乏仅根据 BKPyV DNA 尿症而非血症来指导受者减少免疫抑制的风险和益处相关的独立研究。这些局限性均限制了其在指导临床治疗干预中的应用。但是国内多中心的问卷调查也显示，约 5%~30%经活检证实的 BKPyVN 受者在整个病程中仅表现为单纯 BKPyV DNA 尿症，血浆 BKPyV DNA 呈阴性。因此，综合国内各中心经验以及检测尿液中 BKPyV DNA 载量的优势，尿液检测在指导临床决策方面仍有一定意义，尤其是对于血浆 BKPyV DNA 呈阴性的持续性高水平 BKPyV DNA 尿症受者，需要进行密切监测。若仅监测尿液，频次应与血浆相似，且阳性时应立即转为血浆监测。但对于单纯 BKPyV DNA 尿症受者，具体达到何阈值及持续多长时间后进行移植肾穿刺活检及治疗干预，仍需要进行大量的前瞻性试验来验证。

临床问题 4：哪些肾脏移植受者需要进行血浆 BKPyV DNA 载量检测？

推荐意见 7：推荐对所有可接受定期血浆 BKPyV DNA 载量检测的肾脏移植受者进行监测，以识别需要治疗的疑似/拟诊/活检证实的 BKPyVN 受者（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见 8：建议对尿液 BKPyV DNA 阳性、急性排斥反应治疗后或不明原因血清肌酐水平升高以及接受移植肾穿刺活检的受者进行血浆 BKPyV DNA 载量检测（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

肾脏移植后 BKPyV 再激活经历病毒尿症、病毒血症最后发展到 BKPyVN，是一个递进式的发展过程，适时通过降低免疫抑制强度阻断这一进程可以预防 BKPyVN 的发生和进展。血浆 BKPyV DNA 是预测 BKPyVN 较好的生物学标志物，定量检测血浆 BKPyV DNA 载量对确诊 BKPyVN 的阳性预测值高达 90%^[26]。当首次检测到 BKPyV DNA 血症时，应在 1~3 周内重复检测，以确认 BKPyV DNA 血症是否自发清除、持续存在或已达到需要干预的阈值。有些中心会使用病毒尿症作为筛查工具，但尿液 BKPyV DNA 载量与 BKPyVN 风险增加并无相关性^[23]，所以当出现病毒尿症时，应进行血浆 BKPyV DNA 载量检测，以识别需要治疗的疑似/拟诊/活检证实的 BKPyVN 受者。BKPyVN 也可能发生在抗排斥治疗后，其风险取决于抗排斥治疗的强度和药物

类型，加强对此类受者血浆 BKPyV DNA 载量的监测有助于早期发现 BKPyVN。此外，由于移植肾穿刺活检仍有一些局限性（见下文），进行血浆 BKPyV DNA 载量的检测有助于临床医生进行诊断与治疗。

临床问题 5：肾脏移植受者血浆 BKPyV DNA 载量应该多长时间筛查一次？

推荐意见 9：建议对所有肾脏移植受者在术后 9 个月内每月检测一次血浆 BKPyV DNA 载量；术后 9 个月~2 年内，每隔 3 个月检测一次（推荐强度 B，证据等级 2b）；术后 2~5 年内至少每年检测一次（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见 10：建议对首次血浆 BKPyV DNA 阳性的受者 1~3 周内再次检测，以区分持续性和一过性 BKPyV DNA 血症，获得病毒复制动态信息并指导临床干预（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明：

BKPyV DNA 血症多发生在肾脏移植后 6 个月内，虽然有研究显示约 20%~30%发生在 6 个月之后^[31,33,34]，但这部分受者大多可以通过将每个月的筛查延长至第 9 个月来避免延误诊治。随着时间延长，频率可以逐渐降低。移植后 1 年以上的筛查可以发现 18%的迟发 BKPyVN^[35]，因此 2 年后筛查频率可以减少到每年至少一次，直到术后 5 年。上述筛查频率可以根据本中心免疫抑制剂的诱导方案、维持方案和 BKPyV 复制的发生率等做个性化调整。

基于实验室检测及移植肾穿刺活检的组织病理学，肾脏移植受者 BKPyV 感染、复制和疾病定义如下：

1. BKPyV 感染

可以检测到 BKPyV 的特定抗原/核酸或者机体的特异性免疫反应(病毒特异性抗体/T 细胞)。但潜伏感染或低水平复制时可能难以通过上述检测确认。

2. BKPyV 复制

连续检测到 BKPyV 抗原或分离培养时病毒载量增加。

3. 可能 BKPyVN (possible BKPyVN)

仅有“高水平病毒尿症”(decoy 细胞、尿液 BKPyV DNA 载量 ≥ 107 copies/ml、聚集型多瘤病毒颗粒(“haufen”小体)、高水平 VP1 mRNA)，病毒 DNA 血症及移植肾组织活检病理学为阴性。

4. 疑似 BKPyVN (probable BKPyVN)

有“高水平病毒尿症”和病毒载量在 103~104copies/ml 超过 2 周的持续性 BKPyV DNA 血症，移植肾组织活检病理学为阴性。

5. 拟诊 BKPyVN (presumptive BKPyVN)

有“高水平病毒血症”和单次病毒载量大于 104copies/ml 的持续性 BKPyV DNA 血症，移植肾组织活检病理学为阴性。

6. 病理证实 BKPyVN (biopsy-proven BKPyVN)

特征性的病理表现以及 SV40 T 免疫组化阳性，病毒学特异性检测确定为 BKPyV 感染而非 JCPyV (JC polyomavirus, JCPyV)，或针对 BKPyV 基因组原位杂交阳性。

临床问题 6：对于 BKPyV DNA 定量检测标准化有何要求？

推荐意见 11：推荐针对 BKPyV 基因组高度保守区域设计扩增序列并且长度小于 150bp（推荐强度 A，证据等级 1b）。

推荐意见 12：推荐检测体系溯源到 WHO 的国际标准品，报告以 IU/ml 为单位（推荐强度 A，证据等级 1b）。

推荐意见 13：建议使用自动化的流程或者方法，减少手工操作的影响（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

PCR 定量不准或出现假阴性的原因包括病毒靶序列变异导致的与引物或探针错配。出现假阳性结果的原因主要是交叉检测到其他多瘤病毒（如 JCPyV）基因组中的保守序列。建议在设计扩增序列时，应针对编码 sTag 或 LTag 以及 VP1、VP2 或 VP3 基因区中的高度保守性序列进行选择^[36,37]。扩增片段的长度应小于 150bp，以确保血浆中的 BKPyV DNA 载量可以被准确定量^[37]。此外，过长时间的运输、储存、冷冻和解冻也会显著降低 BKPyV DNA 载量的测定结果。使用国际认可的校准品有望提高 BKPyV DNA 载量结果的可比性。使用自动化的流程，可以减少手工操作对结果的影响。

五、病理

临床问题 7：尿细胞学对诊断多瘤病毒感染有何意义？

推荐意见 14：decoy 细胞检测可用于筛查多瘤病毒感染，但不建议根据结果进行干预治疗（推荐强度 B，证据等级 2a）。

通过对尿沉渣巴氏染色或直接涂片相差显微镜下观察，可以看到脱落的 PyV 感染的尿路上皮和肾小管上皮细胞内出现嗜碱性核内包涵体，这些细胞被称为“诱饵细胞”（decoy 细胞）^[38]。检测 decoy 细胞可以作为筛查 PyV 感染或治疗转归的一种方法，但是需要有经验的专科医生对尿液进行正确处理和观察。如果 decoy 细胞检测结果阳性，通常意味着存在中高水平

的 PyV DNA 尿症，但对于 PyVN 的阳性预测值却非常低，仅约为 25%~30%^[23,27]，因此仅基于尿细胞学结果来进行治疗是不合适的。此外，由于尿液容易受外界因素及治疗方案的影响，对于怀疑 PyV 感染者应进行多次检测以免漏诊。需注意的是仅凭 decoy 细胞的形态无法区分 BKPyV 还是 JCPyV 感染。

临床问题 8：BKPyV 感染受者进行移植肾穿刺活检的指征是什么？

推荐意见 15：推荐对肾功能受损（如血清肌酐较基线升高>15%、蛋白尿、血尿等）的 BKPyV DNA 血症受者进行移植肾穿刺活检（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见 16：肾功能稳定但免疫高风险的 BKPyV DNA 血症受者可考虑进行移植肾活检（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见 17：无 BKPyV DNA 血症而肾功能受损的高水平 BKPyV DNA 尿症受者可考虑进行移植肾穿刺活检（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

具有以下情况的 BKPyV DNA 血症或高水平 BKPyV DNA 尿症受者需要考虑移植肾穿刺活检，包括血清肌酐较基线升高超过 15%，合并蛋白尿、血尿，群体反应性抗体升高、供者特异性抗体阳性、血型不相容肾脏移植、多次移植或既往出现急性排斥反应^[2]，因为活检病理结果可能会导致治疗方案的变化。

临床问题 9：BKPyVN 有何病理学特征及需要与哪些疾病相鉴别？

推荐意见 18：BKPyVN 病理特征主要表现为光镜下典型的病毒包涵体及对应 SV40 LTag 组化染色阳性；电镜下可见直径 40~50nm 的病毒颗粒（推荐强度 B，证据等级 3a）。建议 BKPyVN 与排斥反应（推荐强度 B，证据等级 2b）和其他病原体感染（推荐强度 B，证据等级 3a）进行鉴别。

BKPyVN 特征性的病理表现为受感染的肾小管上皮细胞核显著增大、深染，核内出现无定形、嗜碱性、毛玻璃样病毒包涵体，免疫组化可以进一步确认。BKPyV 感染由髓质区肾小管向皮质区发展并且逐渐扩大，晚期可进展至肾小球壁层上皮细胞^[39]甚至足细胞^[40]。病变程度通常从轻微的、局部的病毒复制迹象逐渐进展至严重的肾小管损伤、间质炎和小管炎，甚至明显的小管萎缩及间质纤维化。电镜下可见肾小管上皮细胞核或胞浆中密集呈晶格状排列整齐或分散存在的直径 40~50nm 的均一病毒颗粒。BKPyVN 需要与急性排斥反应，包括 JC 多瘤病毒、巨细胞病毒、腺病毒在内的其他病毒相关肾病和移植肾细菌感染进行鉴别^[2,3,41-43]。详见《中国肾脏移植的移植肾脏病理学临床诊疗指南》相关内容。

临床问题 10：BKPyVN 应该如何进行分期？

推荐意见 19:AST 分期建议根据炎症浸润和间质纤维化/肾小管萎缩程度,将 BKPyVN 分为 A、B1、B2、B3 和 C 五期 (推荐强度 B, 证据等级 3a)。

推荐意见 20: 建议根据组织内多瘤病毒载量水平 (polyomavirus load level, pvl) 和间质纤维化程度, 将 BKPyVN 分为 1, 2, 3 期 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见说明:

目前主要采用 AST 和 Banff 两种病理学分期方法, 对指导 BKPyVN 的临床决策和治疗预后意义重大。第一种由 AST 提出, 基于对小管炎、间质炎和小管萎缩以及间质纤维化程度的半定量评估将 BKPyVN 分为 A、B1、B2、B3 和 C 五期 (表 3) [44]。另一种是 Banff 工作组建议基于对组织中 BKPyV 载量 (pvl) 和间质纤维化程度的半定量评分进行分期 (表 4) [45]。这两种分期方法都与移植肾丢失风险相关, 其中间质纤维化是一个共同的重要预后因素。通常建议将两种分期方法结合起来以获得更全面的预后信息进而指导临床决策, 并且可以实现不同医疗中心间的比较。

PyVN 分期	病理学表现	病变程度	病变范围	移植物功能	移植器官功能衰竭风险
A 期	病毒导致的细胞病理学改变	轻微	≤25%	大多在基线	<10%
	间质炎症	较轻	≤10%		
	肾小管萎缩	较轻	≤10%		
	间质纤维化	较轻	≤10%		
B 期	病毒导致的细胞病理学改变	多样	11%~50%	大多有受损	50%
	间质炎症	明显	11%~50%		
	肾小管萎缩	中等	<50%		
	间质纤维化	中等	<50%		
B1 期	间质炎症	中等	11%~25%	略高于基线	25%
B2 期	间质炎症	明显	26%~50%	明显受损	50%
B3 期	间质炎症	广泛	>50%	明显受损	50%
C 期	病毒导致的细胞病理学改变	多样	多样	明显受损, 进展至功能衰竭	>80%
	间质炎症	多样	多样		
	肾小管萎缩	广泛	>50%		
	间质纤维化	广泛	>50%		

PyVN 1 期		PyVN 2 期		PyVN 3 期	
pvl	ci	pvl	ci	pvl	ci
1	0~1	1	2~3	-	-
-	-	2	0~3	-	-
-	-	3	0~1	3	2~3

pvl (polyomavirus replication/load level): 肾内多瘤病毒载量水平, 整个活检组织(皮质和髓质)中阳性小管的所占的比例, 评分为 0 分(无), 1 分(轻度, 阳性细胞占比 \leq 1%), 2 分(中度, 阳性小管占比在 1%~10%), 3 分(重度, 阳性小管占比 \geq 10%)。光镜下至少有一个上皮细胞含有病毒包涵体或 SV40 T 免疫组化阳性的肾小管定义为一个阳性肾小管。

ci (interstitial fibrosis): 皮质间质纤维化, 评分为 0 分(轻微, \leq 5%), 1 分(轻度 6%~25%), 2 分(中度, 26%~50%), 3 分(重度, $>$ 50%)。不对包膜下皮质进行评分。

临床问题 11: 移植肾穿刺活检诊断 BKPyVN 有哪些注意事项?

推荐意见 21: 建议对于临床怀疑的早期 BKPyVN 受者活检取材时至少要有两条组织标本, 其中一条应深达髓质(推荐强度 B, 证据等级 3b)。

推荐意见 22: 推荐使用免疫组织化学(针对 SV40 LTag 的抗体, PAb 416)染色法来确诊活检证实的 PyVN(推荐强度 A, 证据等级 1a)。病毒学特异性检测确定为 BKPyV 感染而非 JCPyV, 或针对 BKPyV 基因组原位杂交阳性, 方可诊断为 BKPyVN(推荐强度 B, 证据等级 3a)。

推荐意见说明:

一项研究显示, 对血浆 BKPyV DNA 阳性受者同时穿刺的多条肾组织进行 SV40 LTag 免疫组化染色, 约 30%受者出现免疫组化染色结果不一致的情况, 该部分受者同时具有阳性和阴性的组织标本^[46]。另有多项研究报告, 约 10%~30%的 BKPyV DNA 血症受者可出现肾活检组织假阴性^[2, 46-48], 可能的原因包括 BKPyV 在肾脏中呈局灶性分布、未获取到早期病变的肾髓质甚至深部髓质, 必要时可考虑重复活检。

使用针对 SV40 LTag 的免疫组化染色对证实 PyVN 十分重要, 结果解读及结论总结于表 5。免疫组化的阳性结果解读时应注意: ①不同实验室免疫组化的结果可能差异很大, 但对于定性诊断并无影响^[49]; ②早期感染未形成病毒包涵体, 组织病理学改变不明显或经治疗后缓解的病例中也可出现阳性结果; ③间质炎症浸润区域的临近肾小管不一定存在病毒感染^[50-53]; ④当小管炎与小管周围的炎症细胞同时存在时, 小管炎的程度可能与周围炎症浸润的程度不匹配。另一方面, 免疫组化结果阴性时的小管间质炎应结合临床相关检查结果合理解读: ①持续血浆 BKPyV DNA 阳性的受者, 无论血清肌酐是否升高, 活检的特征可表现为间质炎和小

管炎^[47,54,55]，且在血 BKPyV DNA 转阴后，间质炎和小管炎的持续时间可以延长；②BKPyV DNA 血症阴性但有高水平病毒血症（如 decoy 细胞脱落或尿液 BKPyV DNA>10⁷copies/ml）的肾脏移植受者活检组织也可能出现炎症细胞的浸润^[56,57]。此时活检结果不能简单的用单纯的临界排斥反应、Ia 或 Ib 级的 T 细胞介导的排斥反应（TCMR）来解释，建议回顾既往活检并进行详细描述，临床医生需要结合临床、实验室数据及活检的结果来进行综合判断，必要时可考虑经验性治疗后重复活检。

	抗 SV40 LTag 免疫组化阳性	抗 SV40 LTag 免疫组化阴性
需 注 意 的 情 况	①不同实验室免疫组化的结果差异大	①持续性 BKPyV DNA 血症，无论血清肌酐是否升高
	②无包涵体的早期或治疗后缓解受者	②仅高水平病毒血症（如 decoy 细胞脱落或尿液 BKPyV DNA>10 ⁷ copies/ml）
	③间质炎症浸润区域的临近肾小管不一定受病毒感染	不能单纯解释为临界排斥反应、TCMR（Ia 或 Ib 级）
	④小管炎的程度可能与周围炎症浸润程度不匹配	不能排除 BKPyV 的影响
结论	符合 BKPyVN 病理改变	

六、其他辅助检测

临床问题 12：免疫学监测对 BKPyV 感染程度的判断有何意义？

推荐意见 23：暂不建议对肾脏移植受者常规检测 BKPyV 特异性抗体或细胞免疫（推荐强度 C，证据等级 4）。

有研究显示供者中检测到的 BKPyV 特异性抗体与肾脏移植受者 BKPyV DNA 血症和活检证实的 BKPyVN 风险增加有关^[58,59]，尤其是在供者的 BKPyV IgG 水平较高或受者的 BKPyV IgG 水平较低或检测不到的情况下^[58,60]。但肾脏移植受者术前的 BKPyV 抗体阳性并不能预防高水平病毒血症或病毒 DNA 血症^[32,61]。且大多数肾脏移植受者术前 BKPyV 抗体阳性，术后仍可能发展为高水平的 BKPyV 血症、BKPyV DNA 血症和 BKPyVN^[62]。这表明针对 BKPyV 的特异性抗体并不能阻止疾病进展。目前可用的 BKPyV 特异性抗体测定是在血浆或血清中使用基于衣壳蛋白 VP1 的 ELISA 方法，根据酶标二抗可以区分总 Ig、IgG、IgM 或 IgA，但无法区分结合抗体的功能活性，如调理和/或中和活性。利用特定病毒抗原表位刺激后，使用酶联免疫斑

点分析、细胞内细胞因子染色和流式细胞术等功能分析技术可以量化产生细胞因子的 T 细胞，即 BKPyV 特异性 T 细胞。研究表明外周血中的病毒特异性 T 细胞与限制病毒复制和疾病进展有关^[63,64]，但其数量有限且阴性预测较低限制了临床大规模应用。因此，在使用 BKPyV 体液免疫或细胞免疫检测进行供受者感染风险分层、器官分配、筛查或指导治疗前，仍需完善相关检测技术并进行前瞻性随机对照研究进行验证。

临床问题 13: BKPyV 感染还有哪些辅助检测手段?

推荐意见 24: 目前不建议使用 BKPyV 基因分型、NCCR 重排或其他生物标志物等作为诊断或监测的方法来指导临床诊治 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

除了使用 PCR 检测血浆和尿液样本中 BKPyV DNA 载量外，还有许多新的检测方法，包括利用逆转录检测 VP1 mRNA 或 microRNA；使用电子显微镜检测尿液中的 PyV 病毒颗粒和病毒粒子聚集体；使用下一代测序技术评估供者和受者中病毒的血清型和基因型，使用下一代测序技术捕获 NCCR 重排；尿沉渣细胞学^[65]等。此外，有多种生物标记物可用于预测 BKPyV 血症，包括淋巴细胞计数^[64]、非特异性 IgG 水平、供者来源细胞游离 DNA^[66]、细胞因子、趋化因子及其配体^[67,68]、血浆中的细环病毒载量，以及 HLA 或 KIR 多态性^[69,70]等。同时有研究表明高频超声对诊断 BKPyVN 和区分排斥也具有重要价值^[71]。尽管这些方法具有无创的潜在优势，但现有的研究数据不足以支持其指导临床应用，在进一步的开发和验证之前仅作参考。

七、BKPyV 相关性肿瘤

临床问题 14: 检测 BKPyV 对其相关的肿瘤性病变有何指导意义?

推荐意见 25: 建议将血浆 BKPyV DNA 载量检测联合泌尿系彩超用于筛查肾脏移植受者 BKPyV 相关尿路上皮癌 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

肾脏移植受者 BKPyV 感染与尿路上皮癌之间可能存在联系。长期高水平 BKPyV 复制不仅与 NCCR 的重排有关^[26]，还会增加 BKPyV 基因组和尿路上皮癌整合的风险^[72-76]。有研究报道，在持续性 BKPyV DNA 血症和确诊 BKPyVN 后，肾脏移植受者尿路上皮癌的发病率增加 ([基于性别、年龄、移植时间和基线诱导免疫抑制方案]调整的发病率比 IRR 2.2, 95%CI 0.9~5.4; n=89 例)，表明了 BKPyV 与尿路上皮癌变之间可能存在关联^[73]。其诊断需要通过膀胱镜检查或手术切除获得病理组织，尚无 BKPyV 相关性尿路上皮癌特异性的筛查方法。

八、治疗

临床问题 15: 什么情况下需要对 BKPyV 感染受者进行临床干预?

推荐意见 26: 当 2~3 周内 2 次测定血浆 BKPyV DNA 载量在 $10^3\sim 10^4$ copies/ml (或同等值) 时, 建议降低免疫抑制强度 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 27: 当单次测定血浆 BKPyV DNA 载量大于 10^4 copies/ml (或同等值) 或活检证实有 BKPyVN 时, 建议降低免疫抑制强度 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 28: 当尿液 BKPyV DNA 载量大于 10^7 copies/ml 时, 建议检测血浆 BKPyV DNA 载量, 如果阳性则按照 BKPyV DNA 血症进一步处理 (推荐强度 D, 证据等级 5)。如果血浆 BKPyV DNA 持续阴性, 但出现移植肾功能受损, 则考虑进行移植肾穿刺明确是否存在 BKPyVN, 排除中至重度的排斥反应后, 建议启动干预措施 (推荐强度 D, 证据等级 5); 如果肾功能稳定, 则继续动态监测血、尿 BKPyV DNA 及免疫抑制剂浓度, 建议根据受者免疫状态及排斥风险酌情调整免疫抑制强度, 避免过分积极治疗导致免疫高风险和排斥反应的发生 (推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

如果肾脏移植受者出现持续性 BKPyV DNA 血症或 BKPyVN, 而同时没有出现排斥风险增加或确诊活动性排斥反应的情况下, 降低免疫抑制强度是首选的治疗方案。为了有效控制肾脏移植受者体内 BKPyV 复制水平, 适时调整免疫抑制剂方案尤为关键。通过下调免疫抑制剂剂量, 可有效减少 BKPyV 复制, 从而降低发生 BKPyVN 的风险, 这一策略能显著提高血浆 BKPyV DNA 清除的成功率并改善移植肾长期存活率。单纯 BKPyV DNA 尿症是否需要积极干预目前尚存在争议, 因其发展为 BKPyVN 的风险并不高, 根据国内专家经验约 5%~30% 的受者需要接受干预, 过早的降低免疫强度需平衡其带来的排斥风险。Masutani 等人报道, 与无 BKPyV 尿症相比, 持续性病毒尿症组的 TCMR 的发生率明显增高 (0.62 vs. 0.33/人, $P=0.006$), 耐激素的 TCMR 更高 (36.2% vs. 19.6%, $P=0.002$)^[57]。其实可以理解的是在 BKPyV 感染的情况下, 病毒复制可同时激活抗病毒免疫以及针对移植物的同种异体免疫, 所以在治疗过程中要注意免疫高风险和排斥反应的发生。

临床问题 16: 针对上述需要干预的 BKPyV 感染受者的主要干预原则是什么?

推荐意见 29: 针对没有高免疫风险或并发急性排斥反应的持续性 BKPyV DNA 血症或 BKPyVN 受者, 建议逐步降低免疫抑制强度作为主要的治疗方法 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见说明:

由于目前没有有效的抗 BKPyV 药物, 对于需要干预的 BKPyV 感染受者, 主要治疗措施是适当降低免疫抑制强度, 以重建 BKPyV 特异性免疫^[2,77]。疗效评估主要通过监测血浆 BKPyV 复制

水平，因为其下降程度与肾脏移植中 BKPyV 清除密切相关^[2,31]。

临床问题 17：对于需要干预的 BKPyV 感染受者，应如何降低免疫抑制强度？

推荐意见 30：优先减少 CNI（推荐强度 B，证据等级 2a）。首先将 CNI 剂量减少 25%~50%，达到他克莫司目标谷浓度 3~5 ng/ml 或环孢素目标谷浓度 75~125 ng/ml。如果血 BKPyV DNA 载量在减药 4 周后仍未减少 10 倍，考虑进一步减少免疫抑制剂，如下：①将抗代谢药物减少 50%，皮质类固醇如泼尼松维持至 5~10 mg/d 或其它皮质类固醇药物维持至该等效剂量；②停用抗代谢药物。未用皮质类固醇的受者考虑使用泼尼松维持至 5~10 mg/d 或其它皮质类固醇药物维持至该等效剂量，避免 CNI 单药方案。

推荐意见说明：

肾脏移植受者出现 BKPyV DNA 血症或 BKPyVN 时，主要的治疗方案是减少免疫抑制剂剂量，包括两种策略。这些策略在荟萃分析^[78]以及多个大型前瞻性观察研究（非 RCT 研究）^[28,30,31,79,80]中得到了较好的验证，即血浆 BKPyV DNA 清除率可达 80%~100%。首先减少钙调神经磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）以促进抗病毒 T 细胞激活是一种策略，据一项针对 644 例肾脏移植受者的大型回顾性研究，105 名受者中 96% 的血浆 BKPyV DNA 被清除，其中 39% 在逐步减少他克莫司剂量后被清除，43% 在进一步减少霉酚酸酯后被清除^[31]。

推荐意见 31：优先减少抗代谢药物（推荐强度 B，证据等级 2a）。首先将抗代谢药物剂量减少至少 50%。如果受者的血 BKPyV DNA 载量在减药 4 周后仍未减少 10 倍，考虑进一步降低免疫抑制剂，如下：①逐步减少 CNI 剂量（他克莫司目标谷浓度 3~5 ng/ml 或环孢素目标谷浓度 75~125 ng/ml）；②停用抗代谢药物，皮质类固醇如泼尼松维持至 5~10 mg/d 或其它皮质类固醇药物维持至该等效剂量。未使用皮质类固醇的受者考虑使用泼尼松维持至 5~10 mg/d 或其它皮质类固醇药物维持至该等效剂量，避免 CNI 单药方案。对于高水平 BKPyV DNA 血症（>105copies/ml）的受者，可考虑直接停用抗代谢药物，酌情递减 CNI 剂量（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

使用首先减少抗代谢药物以提高病毒特异性淋巴细胞的扩增，这一减药策略其依据主要来自于对霉酚酸类药物（mycophenolic acid, MPA）初始剂量减少或停药的证据。一项前瞻性研究表明，对于持续 BKPyV DNA 血症的肾脏移植受者（未行同种异体移植活检），停用 MPA 对于清除 BKPyV DNA 血症是安全有效的^[28]。值得注意的是，这些受者接受了淋巴细胞耗竭诱导治疗，23 名受者中有 8 名（35%）进一步减少了 CNI 剂量，最终达到了病毒清除的效果^[28]。另外，对于高水平病毒 DNA 血症受者，如血浆 BKPyV DNA 载量 >105copies/ml，需要更加积

极的干预措施来加快病毒清除速度避免移植肾形成更多的慢性损伤,临床医生可以综合评估受者免疫状态,体内病毒动力学,排斥风险,肾功能及免疫抑制剂种类和水平后可直接停用抗代谢药物。

推荐意见 32: 更换免疫抑制剂策略: 建议将他克莫司更换为低剂量环孢素(目标谷浓度 75~125 ng/ml)(推荐强度 B,证据等级 2b);或将 CNI 更换为低剂量西罗莫司(谷浓度<6 ng/ml)(推荐强度 C,证据等级 4);或将 MPA 更换为咪唑立宾或低剂量西罗莫司(谷浓度<6 ng/ml)(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

体外研究证明了环孢素、咪唑立宾和西罗莫司对 BKPyV 复制的抑制作用和机理;相反,他克莫司具有激活 BKPyV 的作用^[81-84]。一项前瞻性非 RCT 临床研究显示,从他克莫司转换为低剂量环孢素是治疗早期 BKPyVN 的有效方法^[85]。荟萃分析显示,以西罗莫司为基础的抗排斥方案可以降低 BKPyV DNA 血症和或 BKPyVN 的发病率,提示转换为西罗莫司可能适用于治疗 BKPyV DNA 血症或 BKPyVN^[84]。有研究发现在 BKPyV 活化时将 MMF 转换为咪唑立宾可有效降低肾脏移植受者血、尿中的 BKPyV DNA 载量^[86-89]。以上这些策略主要集中在小型病例系列研究中,尚缺乏大型临床随机对照研究证据。

临床问题 18: 调整药物后应该如何进行监测?

推荐意见 33: 调整药物后建议每周监测 CNI 药物浓度指导药物剂量的进一步调整(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 34: 调整药物后建议每周监测移植肾功能(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 35: 建议每 2~4 周检测血浆 BKPyV DNA 载量,直至病毒清除(推荐强度 B,证据等级 2b)或血 BKPyV DNA 载量稳定在≤10³ copies/ml(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 36: 在 BKPyV DNA 血症转阴后,随着免疫抑制的增加,建议继续监测血浆 BKPyV DNA 载量。在没有复发的情况下,可以开始恢复常规频率定期监测(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 37: 如果观察到血浆 BKPyV DNA 载量无明显下降趋势,4 周后建议根据检测结果进一步降低免疫抑制强度,最终实现 BKPyV DNA 血症转阴(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

降低免疫抑制强度后,应每 2~4 周监测一次血浆 BKPyV DNA 载量以评估疗效,从而更好地指导免疫抑制剂的调整。血浆 BKPyV DNA 转阴后,监测的最佳频率尚不明确,应根据病毒动力学、免疫风险、肾功能和免疫抑制剂水平制定个体化监测方案,以防排斥反应发生和供者

特异性 HLA 抗体形成^[90,91]。

临床问题 19: 对于需要干预的 BKPyV 感染受者有哪些辅助治疗手段?

推荐意见 38: 对于需要干预的 BKPyV 感染受者,在降低免疫抑制强度的同时,建议使用 IVIG 作为辅助治疗(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 39: 对于高免疫风险受者,建议同时使用 IVIG 预防急性排斥反应(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见说明:

静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)可能含有高滴度的 BKPyV 中和抗体。两项回顾性及一项荟萃分析研究结果显示与仅接受降低免疫抑制强度的受者相比,接受辅助 IVIG 的受者血浆 BKPyV DNA 的清除率有改善趋势^[92-94]。对于高免疫风险的受者,辅助 IVIG 治疗可减少或预防免疫抑制强度降低后的排斥反应。IVIG 的使用剂量为 0.1~2.0 g/kg^[95],使用大剂量 IVIG 时需要注意其不良反应。

推荐意见 40: 暂不建议使用来氟米特(推荐强度 B,证据等级 2a)、西多福韦(推荐强度 B,证据等级 2a)以及氟喹诺酮类抗生素(推荐强度 A,证据等级 1a)治疗需要干预的 BKPyV 感染受者。

推荐意见说明:

来氟米特的活性代谢产物特立氟胺可抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖,并可能抑制体外培养的 BKPyV 复制^[77]。来氟米特的毒副作用包括易引起肝炎、溶血、血栓性微血管病、骨髓抑制和真菌性肺炎等。截止目前尚无临床研究证实其对 BKPyV 感染的有效性^[96]。

西多福韦可用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎,但具有较强的眼毒性和肾毒性,目前尚无临床随机对照研究证明西多福韦可用于 BKPyV DNA 血症和 BKPyVN 的辅助治疗^[78,97]。

氟喹诺酮类药物是抑制细菌旋转酶/拓扑异构酶的抗生素,在体外对 BKPyV 复制具有抑制活性。然而,在临床上的使用结果并不理想^[98,99]。一项随机、双盲、安慰剂对照临床研究显示:与安慰剂相比,给予 500 mg/d 左氧氟沙星 3 个月,并没有降低 BKPyV DNA 尿症或 BKPyV DNA 血症的发生率^[100]。另一项随机对照研究结果表明,使用 3 个月的环丙沙星并未降低 BKPyV DNA 血症的发生率,同时还增加了氟喹诺酮类耐药菌感染的发生率^[101]。

临床问题 20: 如何预防和治疗降低免疫抑制强度过程中出现的活动性排斥反应?

推荐意见 41: 对确认 BKPyV DNA 血症清除后的受者,建议根据个体免疫风险酌情增加维持期免疫抑制剂,并持续监测血浆 BKPyV DNA 载量和移植肾功能,预防排斥反应(推荐强度 C,证据等级 4)。

推荐意见 42: 过快降低免疫抑制强度而出现排斥反应的受者建议根据标准方案进行抗排斥治疗（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见 43: 当出现进一步肾功能损伤及临床怀疑排斥反应的可能性时，建议重复活检明确诊断（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见 44: 对于单纯 BKPyV DNA 血症的 PyVN 受者，仅监测病毒血症水平不足以指导免疫抑制剂调整，建议必要时重复活检明确诊断后再考虑加强还是降低免疫抑制强度（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明:

BKPyVN 受者降低免疫抑制强度后，移植肾活检结果变得更加复杂，炎症浸润的性质和病理生理学可能多种多样，包括对感染性抗原的反应（称为免疫重建炎症综合征）^[102]、对同种异体移植物抗原的反应等。BKPyVN 缓解期和 T 细胞介导的排斥反应（尤其是 Ib 级以前的）病理形态学上难以区分，对血清肌酐水平和血、尿病毒载量的连续变化趋势的分析结合病理形态学变化可以协助鉴别诊断^[47,103]。

据报道，BKPyV DNA 血症或 BKPyVN 受者治疗后，随访期间 T 细胞介导的排斥反应发生率为 4.3%至 50%^[28,30,31,48,79,84]。14%的受者产生了抗供者特异性抗体，其中 50%受者出现了 ABMR^[104]。目前尚无法确定重新增加免疫抑制剂的时机、剂量及目标浓度。

如果诊断为活动性排斥反应，可在密切监测血浆 BKPyV DNA 载量的情况下考虑增加维持期免疫抑制剂。在活检证实符合 Banff 急性排斥反应标准的病例中，仅不足 50%的病例对类固醇激素治疗有反应^[56,105]，此时可考虑使用淋巴细胞清除多克隆抗体治疗。如果出现活动性 ABMR，需要 IVIG、利妥昔单抗和血浆置换。必要时启动多学科讨论。

此外抗排斥治疗后可能引起 BKPyV DNA 血症的复发，其风险取决于抗排斥治疗的方式和强度，应加强对血浆病毒载量的监测及时干预。

临床问题 21: 对于因 BKPyVN 导致移植肾失功需要接受再次肾脏移植的受者，应当注意哪些问题？

推荐意见 45: 建议 BKPyV DNA 血症转阴或 BKPyV 复制水平下降 100 倍以后行再次肾脏移植，且建议术后密切监测 BKPyV 复制（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见 46: 不建议在再次移植前进行移植肾切除术（推荐强度 B，证据等级 2b）。

推荐意见说明:

一项包括 118 例受者的回顾性临床研究显示：首次移植肾因 BKPyVN 失功的受者再次肾脏移植后，其 3 年移植物存活率为 93%^[106]。在大多数此类受者中，术前的已检测不到 BKPyV DNA 血

症^[107]。约 50%受者虽进行了原有移植物切除，但仍不能阻止 BKP_yV 的复制和 BKP_yVN 的发生^[108]。诱导治疗在 BKP_yV DNA 血症清除后不是禁忌，维持期免疫抑制方案尚缺乏可推荐的证据。

九、儿童肾脏移植受者 BKP_yV 相关疾病的诊疗

血清流行病学研究表明，原发性 BKP_yV 感染通常发生在婴幼儿时期。在儿童肾脏移植群体中，缺乏针对 BKP_yV 特异性细胞和体液免疫的受者较为普遍^[109,110]，这增加了他们在移植后病毒复制风险及其严重程度和持续时间^[109,111]。此外，梗阻性尿路疾病等先天性泌尿系统异常是儿童终末期肾病的常见原因之一^[112]，回顾性研究提示梗阻性尿路疾病是儿童受者发生 BKP_yV 复制的一个独立风险因素^[111,113]。目前关于两者之间联系的数据有限，需要进一步研究来阐明这一关联。另外，儿童肾脏移植受者免疫系统存在一定的特点。综上所述，儿童肾脏移植受者因其独特的个体特性，在筛查、诊断和治疗方面与成人存在一定差异，详见《儿童肾脏移植感染管理临床实践指南》。

十、总结与展望

本指南全面回顾并强调了 BKP_yV 感染相关疾病对移植肾功能的影响以及该领域的重大进展，同时确定了有力的推荐意见和专家共识，为当前国内肾脏移植受者 BKP_yV 感染相关疾病的临床诊疗提供帮助。在未来，临床医生应当积极探索，开展多中心、多学科、前瞻性的随机对照研究，从而为制定更加适合我国国情及国内肾脏移植 BKP_yV 感染受者的临床诊疗规范提供循证医学证据。

执笔作者：黄刚（中山大学附属第一医院），戎瑞明（复旦大学附属中山医院），苗芸（南方医科大学南方医院），王仁定（浙江大学医学院附属第一医院），郭晖（华中科技大学同济医学院附属同济医院）。

通信作者：

黄刚（中山大学附属第一医院），

Email: huangg8@mail.sysu.edu.cn

参编作者（按照姓氏笔画排序）：石运莹（四川大学华西医院），刘永光（南方医科大学珠江医院），杨橙（复旦大学附属中山医院），吴成林（中山大学附属第一医院），邱涛（武汉大学人民医院），张磊（中山大学附属第三医院），陈徐涛（中山大学孙逸仙纪念医院），陈培

松（中山大学附属第一医院），郑瑾（西安交通大学第一附属医院），赵杰（天津市第一中心医院），徐小松（陆军军医大学西南医院），高伊昉（中山大学附属第一医院），彭风华（中南大学湘雅二医院），程东瑞（中国人民解放军东部战区总医院）

主审专家：薛武军（西安交通大学第一附属医院），门同义（内蒙古医科大学附属医院），陈刚（华中科技大学同济医学院附属同济医院），朱有华（海军军医大学长海医院），朱同玉（复旦大学附属中山医院）

审稿专家（按照姓氏笔画排序）：丁小明（西安交通大学第一附属医院），王强（北京大学人民医院），孙启全（广东省人民医院），李新长（江西省人民医院），宋文利（天津市第一中心医院），张伟杰（华中科技大学同济医学院附属同济医院），张雷（海军军医大学第一附属医院），陈劲松（东部战区总医院），林俊（首都医科大学附属北京友谊医院），林涛（四川大学华西医院），金海龙（解放军总医院第三医学中心），周洪澜（吉林大学白求恩第一医院），胡小鹏（首都医科大学附属北京朝阳医院），黄洪锋（浙江大学医学院附属第一医院）。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突。

指南仅代表编写及审议专家们的观点，不具备法律效力。

参考文献

- [1] KOTTON C N, KAMAR N, WOJCIECHOWSKI D, et al. The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation*, 2024. In press.
- [2] HIRSCH H H, RANDHAWA P S. BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13528.
- [3] HIRSCH H H, BABEL N, COMOLI P, et al. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 7: 74-88.
- [4] KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2009, 9 Suppl 3: S1-155.
- [5] CALVIGNAC-SPENCER S, FELTKAMP M C, DAUGHERTY M D, et al. A taxonomy update for the family Polyomaviridae. *Arch Virol*, 2016, 161(6): 1739-50.
- [6] JIANG M, ZHAO L, GAMEZ M, IMPERIALE M J. Roles of ATM and ATR-mediated DNA

damage responses during lytic BK polyomavirus infection. *PLoS Pathog*, 2012, 8(8): e1002898.

[7] VERHALEN B, JUSTICE J L, IMPERIALE M J, JIANG M. Viral DNA replication-dependent DNA damage response activation during BK polyomavirus infection. *J Virol*, 2015, 89(9): 5032-9.

[8] TAKASAKA T, GOYA N, TOKUMOTO T, et al. Subtypes of BK virus prevalent in Japan and variation in their transcriptional control region. *J Gen Virol*, 2004, 85(Pt 10): 2821-7.

[9] WUNDERINK H F, DE BROUWER C S, GARD L, et al. Source and Relevance of the BK Polyomavirus Genotype for Infection After Kidney Transplantation. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(3): ofz078.

[10] LUO C, BUENO M, KANT J, et al. Genotyping schemes for polyomavirus BK, using gene-specific phylogenetic trees and single nucleotide polymorphism analysis. *J Virol*, 2009, 83(5): 2285-97.

[11] HIRSCH H H, RANDHAWA P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 2013, 13 Suppl 4: 179-88.

[12] HUANG G, ZENG G, HUANG Y, et al. Evaluation of the Gastrointestinal Tract as Potential Route of Primary Polyomavirus Infection in Mice. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150786.

[13] EGLI A, INFANTI L, DUMOULIN A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*, 2009, 199(6): 837-46.

[14] BABEL N, FENDT J, KARAIVANOV S, et al. Sustained BK viremia as an early marker for the development of BKV-associated nephropathy: analysis of 4128 urine and serum samples. *Transplantation*, 2009, 88(1): 89-95.

[15] CANNON R M, OUSEPH R, JONES C M, et al. BK viral disease in renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(6): 576-9.

[16] CHEN X T, YANG S C, LI J, et al. Prognosis of BK polyomavirus nephropathy: 10-year analysis of 133 renal transplant recipients at a single center. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(4): 388-94.

- [17] HUANG G, ZHANG L, LIANG X, et al. Risk factors for BK virus infection and BK virus-associated nephropathy under the impact of intensive monitoring and pre-emptive immunosuppression reduction. *Transplant Proc*, 2014, 46(10): 3448-54.
- [18] CHEN X T, HUANG Y, WANG J, et al. Ischemia-Reperfusion Injury and Immunosuppressants Promote Polyomavirus Replication Through Common Molecular Mechanisms. *Front Immunol*, 2022, 13: 835584.
- [19] 石炳毅, 范宇. 中国实体器官移植受者BK病毒感染临床诊疗指南(2016版). *中华移植杂志(电子版)*, 2017, 02: 6-10.
- [20] GREENLEE J E, HIRSCH H H. Polyomaviruses [M]. *Clinical Virology*. 2016: 599-623.
- [21] WANG Y, FANG Y, YAN Z, et al. Fatal BK polyomavirus-associated pneumonia: report of two cases with literature review. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 592.
- [22] HIRSCH H H, VINCENTI F, FRIMAN S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant*, 2013, 13(1): 136-45.
- [23] HIRSCH H H, BRENNAN D C, DRACHENBERG C B, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*, 2005, 79(10): 1277-86.
- [24] HUANG G, CHEN W F, WANG C X, et al. Noninvasive tool for the diagnosis of polyomavirus BK-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(3): 292-7.
- [25] VISCOUNT H B, EID A J, ESPY M J, et al. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy. *Transplantation*, 2007, 84(3): 340-5.
- [26] GOSERT R, RINALDO C H, FUNK G A, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med*, 2008, 205(4): 841-52.
- [27] RANDHAWA P, BRENNAN D C. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant*, 2006, 6(9): 2000-5.

- [28] BRENNAN D C, AGHA I, BOHL D L, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*, 2005, 5(3): 582-94.
- [29] GINEVRI F, AZZI A, HIRSCH H H, et al. Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *Am J Transplant*, 2007, 7(12): 2727-35.
- [30] SCHAUB S, HIRSCH H H, DICKENMANN M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant*, 2010, 10(12): 2615-23.
- [31] BISCHOF N, HIRSCH H H, WEHMEIER C, et al. Reducing calcineurin inhibitor first for treating BK polyomavirus replication after kidney transplantation: long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(7): 1240-50.
- [32] HIRSCH H H, KNOWLES W, DICKENMANN M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 488-96.
- [33] SCHACHTNER T, BABEL N, REINKE P. Different risk factor profiles distinguish early-onset from late-onset BKV-replication. *Transpl Int*, 2015, 28(9): 1081-91.
- [34] LEBOEUF C, WILK S, ACHERMANN R, et al. BK Polyomavirus-Specific 9mer CD8 T Cell Responses Correlate With Clearance of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients: First Report From the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant*, 2017, 17(10): 2591-600.
- [35] IMLAY H, WHITAKER K, FISHER C E, LIMAYE A P. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(4): e12928.
- [36] DUMOULIN A, HIRSCH H H. Reevaluating and optimizing polyomavirus BK and JC real-time PCR assays to detect rare sequence polymorphisms. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(4): 1382-8.
- [37] LEUZINGER K, NAEGELE K, SCHAUB S, HIRSCH H H. Quantification of plasma BK polyomavirus loads is affected by sequence variability, amplicon length, and non-encapsidated viral DNA genome fragments. *J Clin Virol*, 2019, 121: 104210.

- [38] CHEN X T, CHEN W F, HOU X T, et al. Non-invasive urinary sediment double-immunostaining predicts BK polyomavirus associated-nephropathy in kidney transplant recipients. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 235.
- [39] CHEN X T, YANG S C, CHEN W F, et al. Glomerular Parietal Epithelial Cells Infection Is Associated With Poor Graft Outcome in Kidney Transplant Recipients With BK Polyomavirus-Associated Nephropathy. *J Infect Dis*, 2019, 219(12): 1879-86.
- [40] CHEN X T, DENG R H, YANG S C, et al. Pathological characteristics of BK polyomavirus-associated nephropathy with glomerular involvement. *Ann Transl Med*, 2020, 8(15): 923.
- [41] ZHANG H, LUO J Q, ZHAO G D, et al. Concurrent JCPyV-DNAemia Is Correlated with Poor Graft Outcome in Kidney Transplant Recipients with Polyomavirus-Associated Nephropathy. *Transplantation*, 2024, ():10.1097/TP.0000000000004984.
- [42] JAGANNATHAN G, WEINS A, DANIEL E, et al. The pathologic spectrum of adenovirus nephritis in the kidney allograft. *Kidney Int*, 2023, 103(2): 378-90.
- [43] EGLI A, BINGGELI S, BODAGHI S, et al. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 Suppl 8: viii72-viii82.
- [44] SAR A, WORAWICHAWONG S, BENEDIKTSSON H, et al. Interobserver agreement for Polyomavirus nephropathy grading in renal allografts using the working proposal from the 10th Banff Conference on Allograft Pathology. *Hum Pathol*, 2011, 42(12): 2018-24.
- [45] NICKELEIT V, SINGH H K, RANDHAWA P, et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2): 680-93.
- [46] DRACHENBERG C B, PAPADIMITRIOU J C, HIRSCH H H, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant*, 2004, 4(12): 2082-92.
- [47] MENTER T, MAYR M, SCHAUB S, et al. Pathology of resolving polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant*, 2013, 13(6): 1474-83.
- [48] DRACHENBERG C B, PAPADIMITRIOU J C, CHAUDHRY M R, et al. Histological

Evolution of BK Virus-Associated Nephropathy: Importance of Integrating Clinical and Pathological Findings. *Am J Transplant*, 2017, 17(8): 2078–91.

[49] ADAM B, RANDHAWA P, CHAN S, et al. Banff Initiative for Quality Assurance in Transplantation (BIFQUIT): reproducibility of polyomavirus immunohistochemistry in kidney allografts. *Am J Transplant*, 2014, 14(9): 2137–47.

[50] DRACHENBERG C B, BESKOW C O, CANGRO C B, et al. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol*, 1999, 30(8): 970–7.

[51] HOWELL D N, SMITH S R, BUTTERLY D W, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1999, 68(9): 1279–88.

[52] NICKELEIT V, HIRSCH H H, BINET I F, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(5): 1080–9.

[53] RANDHAWA P S, FINKELSTEIN S, SCANTLEBURY V, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation*, 1999, 67(1): 103–9.

[54] NANKIVELL B J, RENTHAWA J, SHARMA R N, et al. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am J Transplant*, 2017, 17(8): 2065–77.

[55] NANKIVELL B J, RENTHAWA J, SHINGDE M, KHAN A. The Importance of Kidney Medullary Tissue for the Accurate Diagnosis of BK Virus Allograft Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(7): 1015–23.

[56] BATAL I, FRANCO Z M, SHAPIRO R, et al. Clinicopathologic analysis of patients with BK viremia and rejection-like graft dysfunction. *Hum Pathol*, 2009, 40(9): 1312–9.

[57] MASUTANI K, SHAPIRO R, BASU A, et al. Putative episodes of T-cell-mediated rejection in patients with sustained BK viremia but no viremia. *Transplantation*, 2012, 94(1): 43–9.

- [58] BOHL D L, STORCH G A, RYSCHKEWITSCH C, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant*, 2005, 5(9): 2213-21.
- [59] ABEND J R, CHANGALA M, SATHE A, et al. Correlation of BK Virus Neutralizing Serostatus With the Incidence of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 2017, 101(6): 1495-505.
- [60] WUNDERINK H F, VAN DER MEIJDEN E, VAN DER BLIJ-DE BROUWER C S, et al. Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*, 2017, 17(1): 161-72.
- [61] BOHL D L, BRENNAN D C, RYSCHKEWITSCH C, et al. BK virus antibody titers and intensity of infections after renal transplantation. *J Clin Virol*, 2008, 43(2): 184-9.
- [62] CLEENDERS E, KOSHY P, VAN LOON E, et al. An observational cohort study of histological screening for BK polyomavirus nephropathy following viral replication in plasma. *Kidney Int*, 2023, 104(5): 1018-34.
- [63] COMOLI P, BASSO S, AZZI A, et al. Dendritic cells pulsed with polyomavirus BK antigen induce ex vivo polyoma BK virus-specific cytotoxic T-cell lines in seropositive healthy individuals and renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(12): 3197-204.
- [64] SCHACHTNER T, STEIN M, BABEL N, REINKE P. The Loss of BKV-specific Immunity From Pretransplantation to Posttransplantation Identifies Kidney Transplant Recipients at Increased Risk of BKV Replication. *Am J Transplant*, 2015, 15(8): 2159-69.
- [65] HUANG Y, CHEN X T, YANG S C, et al. Detection of Proximal Tubule Involvement by BK Polyomavirus in Kidney Transplant Recipients With Urinary Sediment Double-Immunostaining. *Front Immunol*, 2020, 11: 582678.
- [66] CHEN X T, QIU J, WU Z X, et al. Using Both Plasma and Urine Donor-Derived Cell-Free DNA to Identify Various Renal Allograft Injuries. *Clin Chem*, 2022, 68(6): 814-25.

- [67] HU H, AIZENSTEIN B D, PUCHALSKI A, et al. Elevation of CXCR3-binding chemokines in urine indicates acute renal-allograft dysfunction. *Am J Transplant*, 2004, 4(3): 432-7.
- [68] JACKSON J A, KIM E J, BEGLEY B, et al. Urinary chemokines CXCL9 and CXCL10 are noninvasive markers of renal allograft rejection and BK viral infection. *Am J Transplant*, 2011, 11(10): 2228-34.
- [69] WILLHELM M, WILK S, KAUR A, HIRSCH H H. Can HLA-B51 Protect Against BKPyV-DNAemia? *Transplantation*, 2019, 103(11): e384-e5.
- [70] BUREK KAMENARIC M, IVKOVIC V, KOVACEVIC VOJTUSEK I, ZUNEC R. The Role of HLA and KIR Immunogenetics in BK Virus Infection after Kidney Transplantation. *Viruses*, 2020, 12(12).
- [71] YANG D, ZHUANG B, WANG Y, et al. High-Frequency US for BK Polyomavirus-associated Nephropathy after Kidney Transplant. *Radiology*, 2022, 304(2): 333-41.
- [72] KENAN D J, MIECZKOWSKI P A, BURGER-CALDERON R, et al. The oncogenic potential of BK-polyomavirus is linked to viral integration into the human genome. *J Pathol*, 2015, 237(3): 379-89.
- [73] GUPTA G, KUPPACHI S, KALIL R S, et al. Treatment for presumed BK polyomavirus nephropathy and risk of urinary tract cancers among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant*, 2018, 18(1): 245-52.
- [74] QUERIDO S, FERNANDES I, WEIGERT A, et al. High-grade urothelial carcinoma in a kidney transplant recipient after JC virus nephropathy: The first evidence of JC virus as a potential oncovirus in bladder cancer. *Am J Transplant*, 2020, 20(4): 1188-91.
- [75] JIN Y, ZHOU Y, DENG W, et al. Genome-wide profiling of BK polyomavirus integration in bladder cancer of kidney transplant recipients reveals mechanisms of the integration at the nucleotide level. *Oncogene*, 2021, 40(1): 46-54.
- [76] WANG Y, YAN S, LIU Y, et al. Dynamic viral integration patterns actively participate in the progression of BK polyomavirus-associated diseases after renal transplantation. *Am J Transplant*, 2023, 23(11): 1694-708.
- [77] KAUR A, WILHELM M, WILK S, HIRSCH H H. BK polyomavirus-specific antibody

and T-cell responses in kidney transplantation: update. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(6): 575-83.

[78] JOHNSTON O, JASWAL D, GILL J S, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*, 2010, 89(9): 1057-70.

[79] HARDINGER K L, KOCH M J, BOHL D J, et al. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results. *Am J Transplant*, 2010, 10(2): 407-15.

[80] SOOD P, SENANAYAKE S, SUJEET K, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study. *Transplantation*, 2012, 94(8): 814-21.

[81] ACOTT P D, O'REGAN P A, LEE S H, CROCKER J F. In vitro effect of cyclosporin A on primary and chronic BK polyoma virus infection in Vero E6 cells. *Transpl Infect Dis*, 2008, 10(6): 385-90.

[82] LI Y J, WENG C H, LAI W C, et al. A suppressive effect of cyclosporine A on replication and noncoding control region activation of polyomavirus BK virus. *Transplantation*, 2010, 89(3): 299-306.

[83] LIACINI A, SEAMONE M E, MURUVE D A, TIBBLES L A. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation*, 2010, 90(12): 1450-7.

[84] HIRSCH H H, YAKHONTOVA K, LU M, MANZETTI J. BK Polyomavirus Replication in Renal Tubular Epithelial Cells Is Inhibited by Sirolimus, but Activated by Tacrolimus Through a Pathway Involving FKBP-12. *Am J Transplant*, 2016, 16(3): 821-32.

[85] CHEN X T, LI J, DENG R H, et al. The therapeutic effect of switching from tacrolimus to low-dose cyclosporine A in renal transplant recipients with BK virus nephropathy. *Biosci Rep*, 2019, 39(2).

[86] FUNAHASHI Y, HATTORI R, KINUKAWA T, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine for patients with positive polyomavirus type BK in urine. *Transplant Proc*, 2008, 40(7): 2268-70.

- [87] YUAN X, CHEN C, ZHENG Y, WANG C. Conversion From Mycophenolates to Mizoribine Is Associated With Lower BK Virus Load in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Study. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 3356-60.
- [88] 石业静, 吴楠楠, 戎瑞明, 朱同玉. 免疫抑制剂咪唑立宾的体外抗 BK 病毒作用研究. *中华器官移植杂志*, 2020, 41(4): 5.
- [89] LI P, CHENG D, WEN J, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine in the early stages of BK polyomavirus infection could improve kidney allograft prognosis: a single-center study from China. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 328.
- [90] HUANG G, CHEN L Z, QIU J, et al. Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single-center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course. *Clin Transplant*, 2010, 24(5): 599-609.
- [91] HUANG G, WANG C X, ZHANG L, et al. Monitoring of polyomavirus BK replication and impact of preemptive immunosuppression reduction in renal-transplant recipients in China: a 5-year single-center analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 81(1): 21-6.
- [92] MOON J, CHANG Y, SHAH T, MIN D I. Effects of intravenous immunoglobulin therapy and Fc gamma receptor polymorphisms on BK virus nephropathy in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2020, 22(4): e13300.
- [93] BENOTMANE I, SOLIS M, VELAY A, et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients-Results from a proof-of-concept study. *Am J Transplant*, 2021, 21(1): 329-37.
- [94] ZHONG C, CHEN J, YAN Z, et al. Therapeutic strategies against BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Transpl Immunol*, 2023, 81: 101953.
- [95] VELAY A, SOLIS M, BENOTMANE I, et al. Intravenous Immunoglobulin Administration Significantly Increases BKPyV Genotype-Specific Neutralizing Antibody Titers in Kidney Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother*,

2019, 63(8).

[96] BERNHOFF E, TYLDEN G D, KJERPESETH L J, et al. Leflunomide inhibition of BK virus replication in renal tubular epithelial cells. *J Virol*, 2010, 84(4): 2150-6.

[97] FUNK G A, GOSERT R, COMOLI P, et al. Polyomavirus BK replication dynamics in vivo and in silico to predict cytopathology and viral clearance in kidney transplants. *Am J Transplant*, 2008, 8(11): 2368-77.

[98] ALI S H, CHANDRAKER A, DECAPRIO J A. Inhibition of Simian virus 40 large T antigen helicase activity by fluoroquinolones. *Antivir Ther*, 2007, 12(1): 1-6.

[99] SHARMA B N, LI R, BERNHOFF E, et al. Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary human kidney cells. *Antiviral Res*, 2011, 92(1): 115-23.

[100] KNOLL G A, HUMAR A, FERGUSSON D, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *Jama*, 2014, 312(20): 2106-14.

[101] PATEL S J, KNIGHT R J, KUTEN S A, et al. Ciprofloxacin for BK viremia prophylaxis in kidney transplant recipients: Results of a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*, 2019, 19(6): 1831-7.

[102] HIRSCH H H, STEIGER J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(10): 611-23.

[103] RANDHAWA P. Incorporation of pathology and laboratory findings into management algorithms for polyomavirus nephropathy. *Am J Transplant*, 2013, 13(6): 1379-81.

[104] CHEUNGASITPORN W, KREMERS W K, LORENZ E, et al. De novo donor-specific antibody following BK nephropathy: The incidence and association with antibody-mediated rejection. *Clin Transplant*, 2018, 32(3): e13194.

[105] KAYLER L K, BATAL I, MOHANKA R, et al. Antirejection treatment in kidney transplant patients with BK viruria. *Transplantation*, 2008, 86(6): 797-803.

[106] DHARNIDHARKA V R, CHERIKH W S, NEFF R, et al. Retransplantation after BK

virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant*, 2010, 10(5): 1312-5.

[107] GEETHA D, SOZIO S M, GHANTA M, et al. Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation*, 2011, 92(7): 781-6.

[108] HIRSCH H H, RAMOS E. Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: just do it? *Am J Transplant*, 2006, 6(1): 7-9.

[109] GINEVRI F, DE SANTIS R, COMOLI P, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation*, 2003, 75(8): 1266-70.

[110] SCHMIDT T, ADAM C, HIRSCH H H, et al. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant*, 2014, 14(6): 1334-45.

[111] HÖCKER B, SCHNEBLE L, MURER L, et al. Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation*, 2019, 103(6): 1224-33.

[112] HARADA R, HAMASAKI Y, OKUDA Y, et al. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(6): 1215-29.

[113] MATOSSIAN D, LANGMAN C B, COHN R A, ALI F N. Obstructive uropathy is associated with polyomavirus viremia in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(7): 729-34.